

Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исходы лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS

Щегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н., Анастасов О.В., Степанова Е.П., Фелькер И.Г.

Effect of side effects antituberculosis preparations on upshots of the treatment patients with multidrug-resistant tuberculosis, who had received treatment on scheme of the program DOTS-PLUS

Schegertsov D.Yu., Nekrasov Ye. V., Yanova G.V., Filinyuk O. V., Buinova L.N., Anastasov O. V., Stepanova Ye.P., Felker I.G.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
Областная туберкулезная клиническая больница, г. Томск.*

© Щегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В. и др.

Изучены характер, частота встречаемости побочных эффектов противотуберкулезных препаратов у 101 пациента в процессе стационарного курса лечения по схемам программы DOTS-PLUS. Проведена оценка взаимосвязи между побочными действиями препаратов второго ряда со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, обмена веществ, кожи и исходами лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: множественно-лекарственно устойчивый туберкулез легких, программа DOTS-PLUS, побочные эффекты, исходы химиотерапии.

At treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis of lungs on scheme of the program DOTS-PLUS was noted development that or other side reaction on the part of organs and systems. We studied temper, frequency of the development of side effect upon upshot of the treatment beside by 101 patients in process of stationary course of the treatment.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, the program DOTS-PLUS, side effects, upshots of the treatment.

УДК 616.24-002.5-06:615.281.017: 579.871.9

Введение

В ряде стран мира с 1998 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения и консорциума международных партнеров были начаты национальные программы по лечению больных с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (МЛУ ТБЛ) [3, 4]. Один из таких пилотных проектов в России стал осуществляться в Томской области с 2000 г. в рамках программы DOTS-PLUS [1]. Назначение адекватной химиотерапии позволяет излечить не менее 75% пациентов с МЛУ ТБЛ [7]. Так, количество паци-

ентов с МЛУ ТБЛ, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS, в Латвии составило 66% [5], в Перу — 48% [6]. Отмечена эффективность проекта DOTS-PLUS в медицинском центре в Маниле на Филиппинах в 1999 г. — 61% [2].

Многоцентровые исследования, проведенные в шести странах (Доминиканской Республике, Гонконге, Италии, Республике Корея, Перу и Ивановской области Российской Федерации) на большом числе наблюдений (353 случая с МЛУ ТБЛ), показали, что в результате лечения бактериовыделение прекратилось у 47% пациентов [6]. При этом в популяции больных с

впервые выявленной МЛУ микробактериальное абациллирование наступило у 77% пациентов, у повторно леченных — у 44%. В Перу были получены данные, что в результате лечения бактериовыделение прекратилось у 50% впервые выявленных больных туберкулезом легких с резистентностью к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, а также у лиц с рецидивом заболевания (у 35,3%), при наличии хронического процесса (у 10,2%) [7].

Данные по эффективности терапии по программе DOTS-PLUS изменяются по странам и зависят от многих причин. Оказывает влияние на исход лечения и переносимость пациентами противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда.

Материал и методы

Под наблюдением находился 101 пациент с МЛУ ТБЛ, получавший курс полихимиотерапии по схемам программы DOTS-PLUS на базе фтизиатрических отделений областной туберкулезной клинической больницы г. Томска.

Среди обследованных больных преобладали мужчины — 72 (71,3%), женщин было 29 (28,7%). Большинство составили городские жители: 58% мужчин и 59% женщин, среди жителей села мужчины составили 40%, женщины — 41%, 1 больной (1%) — без определенного места жительства. Возраст больных варьировал от 16 до 70 лет (средний возраст $(35,2 \pm 1,2)$ года), но большинство составили лица молодого (22,2%) и среднего (19,4%) возраста. По социальному статусу больные распределились следующим образом: неработающие — 40 (39,7%), инвалиды по туберкулезу — 30 (29,8%), работающие — 12 (11,9%), служащие — 7 (6,9%), учащиеся — 5 (4,9%), пенсионеры — 4 (3,9%), инвалиды по общему заболеванию — 3 (2,9%).

Среди клинических форм заболевания наибольшую группу представляли больные с инфильтративным туберкулезом легких — 46 (45,6%). Диссеминированный туберкулез диагностирован у 23 (22,8%) пациентов, фиброзно-кавернозная форма — у 23 (22,8%), туберкулема и очаговый туберкулез — у 5 (4,9%) пациентов. Больные с первичным туберкулезным комплексом и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов составили 3,9%.

У всех пациентов с бацилловыделением проведен анализ мокроты на чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препара-

там (ПТП). Анализ характера множественной лекарственной устойчивости МБТ (т.е. устойчивость их к изониазиду и рифампицину с наличием или отсутствием резистентности к другим ПТП) показал, что устойчивость к двум ПТП обнаружена у 1 пациента (0,9%), к трем ПТП — у 18 человек (17,8%), к четырем ПТП — у 39 (38,6%), к пяти ПТП — у 32 больных (31,7%), к шести ПТП — у 8 обследованных (7,9%). Максимальный спектр МЛУ МБТ отмечен лишь у 3 (3%) больных. Таким образом, большинство пациентов имели спектр лекарственной устойчивости МБТ к четырем и пяти ПТП (суммарно в 70,3% случаев).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах. Поскольку закон распределения значений изучаемых групп показателей не являлся нормальным по данным критерия Колмогорова—Смирнова исследовались выборки малого объема, проверку достоверности различий производили с использованием непараметрических критериев. Достоверность различий в попарно независимых группах данных проверяли при помощи *U*-критерия Манна—Уитни. Для сравнения качественных признаков был использован точный тест Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения существования корреляций между параметрами вычисляли коэффициент корреляции *r* Спирмена, который считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате интенсивной полихимиотерапии у 90 (89,1%) пациентов на стационарном этапе развились те или иные побочные реакции. Общее число нежелательных эффектов от применения ПТП составило 376. Все они были разделены на реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), обмена веществ и со стороны кожи. В среднем на одного больного приходилось 4,2 побочных реакции за весь период стационарного лечения по программе DOTS-PLUS. Общее число побочных эффектов на прием ПТП по программе DOTS-PLUS со стороны систем организма представлено в табл. 1. Распределение побочных реакций у пациентов отражено в табл. 2.

Нежелательные реакции со стороны ПТП были купированы у 39 (38,6%) пациентов. У остальных больных не удалось устранить те или иные развившиеся побочные эффекты. Общее число таких пациентов составило 62 (61,4%) человека. Все они были разделены на группы с некупированными реакциями: со стороны ЖКТ — у 4 (6,45%) обследуемых; со стороны обмена веществ — у 38 (61,3%) пациентов; со стороны ЦНС — у 20 (32,25%) человек. У больных с кожными проявлениями на прием ПТП побочные реакции были полностью устранены в результате назначения симптоматической терапии.

Таблица 1

Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов в период стационарного лечения по программе DOTS-PLUS

Побочный эффект	Число побочных эффектов	
	Абс.	%
Со стороны ЖКТ	145	38,56
Со стороны ЦНС	94	25,00
Со стороны обмена веществ	106	28,19
Со стороны кожных покровов	31	8,24

Таблица 2

Число пациентов с МЛУ ТБЛ, у которых зарегистрированы побочные реакции

Побочный эффект	Абс.	%
ЖКТ:		
диарея	36	35,6
тошнота	30	29,7
изжога	27	26,7
рвота	18	17,8
нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ	28	27,7
ЦНС:		
нарушение сна	20	19,8
повышение эмоциональной реактивности	11	10,9
снижение эмоциональной реактивности	14	13,9
психоневрологические нарушения	16	15,8
нарушение функций органов чувств	19	18,8
Обмен веществ:		
боли в суставах	35	34,6
повышение мочевой кислоты	24	23,8
повышение тиреотропного гормона	11	10,9
нарушение функциональной активности мышц	26	25,7
Кожные покровы:		
кожный зуд	20	19,8
кожные высыпания	11	10,9

На момент начала полихимиотерапии по схемам программы DOTS-PLUS бацилловыделителей было 86 человек (85,1%). На момент окончания лечения положительные анализы мокроты на наличие МБТ сохранялись у 21 пациента (24,4%). При этом установлено, что

11 пациентов (12,8%), у которых отсутствовали побочные реакции на противотуберкулезные препараты, были абацелированы на момент окончания терапии.

Проведен анализ зависимости наличия бацилловыделения к моменту окончания терапии и развития побочных реакций со стороны органов и систем организма. Среди больных, у которых не выявлено побочных реакций со стороны ЖКТ, наличие МБТ в анализах мокроты на момент окончания лечения отмечалось у 3 (13,6%) пациентов. При развитии побочных эффектов со стороны ЖКТ бацилловыделение сохранялось у 18 (22,7%) человек ($p = 0,23$). Значительного влияния факта развития побочных реакций со стороны ЦНС на процесс абацелирования пациентов в процессе терапии также не выявлено. Среди тех больных, у кого не отмечались побочные эффекты, бацилловыделение сохранялось у 10 (20,0%) обследованных, среди тех, у кого они присутствовали, сохранялось у 11 (21,6%) человек ($p = 0,52$). При рассмотрении больных с побочными реакциями со стороны обмена веществ установлено, что оставались бацилловыделителями на момент окончания терапии 13 (22,4%) пациентов, при отсутствии нарушений обмена веществ — только 8 (19,1%) пациентов ($p = 0,44$). Среди лиц с наличием побочных реакций со стороны кожных покровов сохранялось бацилловыделение у 7 (28,0%) человек, при отсутствии побочных эффектов — у 14 (18,4%) больных ($p = 0,23$).

Несмотря на то что при анализе конкретных случаев развития побочных реакций в зависимости от поражения того или иного органа или системы организма не выявлено достоверной разницы влияния нежелательных эффектов на процесс абацелирования, отмечено, что наличие у пациента двух и более побочных реакций достоверно является фактором, затрудняющим процесс абацелирования. Из пациентов с наличием какой-либо одной побочной реакции бацилловыделителем оставался 1 (4,4%) человек, тогда как при развитии двух и более различных побочных реакций бацилловыделение сохранялось у 20 (25,6%) человек ($p = 0,020$). Длительность купирования побочных реакций со стороны ЦНС у абацелированных больных составила $(4,2 \pm 1,1)$ сут, а у неабацелированных — $(13,9 \pm 4,0)$ сут. Установлено, что наиболее трудно купирующиеся реакции со стороны ЦНС сопровождались затруднениями в абацелировании у пациентов ($p = 0,046$).

Развитие побочных реакций на препараты второго ряда влияет на исходы лечения пациентов по программе DOTS-PLUS. Так, по данным проведенного

анализа выявлено (табл. 3), что при развитии нежелательных эффектов со стороны ЖКТ число пациентов,

Таблица 3

Распределение исходов противотуберкулезной терапии в зависимости от развившихся побочных реакций

Типы исходов	Побочные реакции											
	со стороны ЖКТ			со стороны ЦНС			со стороны обмена веществ			со стороны кожных покровов		
	Нет	Есть	<i>p</i>	Нет	Есть	<i>p</i>	Нет	Есть	<i>p</i>	Нет	Есть	<i>p</i>
Излечен	16	50	0,57	33	33	0,53	30	36	0,17	51	15	0,34
Отрыв	5	17	0,49	14	8	0,10	8	14	0,36	16	6	0,48
Неудача	1	9	0,22	2	8	0,049	4	6	0,59	7	3	0,47
Умер от туберкулеза	0	1	0,75	1	0	0,50	0	1	0,59	1	0	0,75
Умер не от туберкулеза	0	2	0,55	0	2	0,25	0	2	0,33	1	1	0,44
<i>Всего</i>	22	79	—	50	51	—	42	59	—	76	25	—

оторвавшихся от лечения, составило 17 (21,5%) человек. Среди больных, у которых побочных реакций со стороны ЖКТ не наблюдалось, данный исход лечения зарегистрирован у 5 (22,7%) пациентов. Исход «излечен» зафиксирован у 16 (72,7%) человек при отсутствии симптомов поражения ЖКТ и у 50 (63,3%) при их наличии. При наличии побочных эффектов на ПТП со стороны ЖКТ неудачи в исходе лечения зафиксированы у 9 (11,4%) пациентов против 1 (4,5%) без побочных реакций.

При наличии побочных эффектов со стороны ЦНС значительно возрастает вероятность развития неудачи в лечении (у 8 (15,7%) пациентов в сравнении с 2 (4,0%) при отсутствии побочных реакций ($p = 0,049$)).

Среди больных, у которых в процессе терапии возникли нарушения со стороны обмена веществ, увеличивалось число лиц, прекративших лечение досрочно, — 14 (24,2%) больных по сравнению с 8 (19,05%) больными без этих нарушений, а также повышалась вероятность развития неудачи в лечении до 6 (10,2%) пациентов. При отсутствии симптомов нарушений со стороны обмена веществ число лиц, излеченных в процессе полихимиотерапии, увеличилось до 71,4% (30 человек) по сравнению с 61,0% (36 человек) в группе пациентов с наличием таких нарушений.

Досрочное прекращение лечения при развитии побочных реакций со стороны кожных покровов отмечается у 6 (24,0%) человек, а без них — у 16 (21,05%). Также установлено, что число неудач в лечении при развитии побочных реакций увеличивается до 12,0% (3 человека). При отсутствии нежелательных

эффектов от применения ПТП резервного ряда доля излеченных пациентов увеличивается до 67,1% (51 больной) против 32,9% (15 больных) при их наличии.

Заключение

Таким образом, процесс абацилляции пациентов с МЛУ ТБЛ не зависит от характера поражения каких-либо определенных органов и систем организма при развитии с их стороны только одной побочной реакции. При этом развитие двух и более побочных реакций на ПТП второго ряда в условиях программы DOTS-PLUS у пациентов достоверно является фактором, затрудняющим процесс абацилляции.

У больных с побочными эффектами со стороны ЦНС отмечается увеличение удельного веса неудач в лечении МЛУ ТБЛ. При развитии нежелательных эффектов со стороны ЖКТ возрастает число пациентов с неудачным исходом терапии, а при их отсутствии увеличивается число излеченных пациентов. Среди больных, у которых в процессе терапии развились нарушения со стороны обмена веществ, увеличивается число лиц, прекративших лечение досрочно, а также повышается вероятность развития неудачи в лечении, а при отсутствии симптомов увеличивается процент лиц, излеченных в процессе полихимиотерапии. Такие же тенденции в регистрируемых исходах лечения МЛУ ТБЛ отмечаются у пациентов в зависимости от развития побочных реакций со стороны кожных покровов.

Литература

1. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-

Щегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В. и др.

устойчивого туберкулеза органов дыхания: практическое руководство / под ред. А.К. Стрелиса, А.А. Стрелиса. Томск: Красное знамя, 2007. 256 с.

2. *Ломакин А.В.* Фармакоэкономические исследования лекарственно-устойчивого туберкулеза // Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации: материалы конгр. с междунар. участием. М., 2008. С. 47—48.
3. *Iseman M.D.* MDR-TB and the developing world — a problem no longer to be ignored: the WHD announces «DOTS-PLUS» strategy // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998. № 2 (11). P. 867.
4. *Kim J.W., Mukherju J.S., Rich M.L. et al.* From multidrug-resistant tuberculosis DOTS expansion and beyond: making

Влияние побочных эффектов ПТП на исходы лечения...

the most of a paradigm shift // *Tuberculosis.* 2003. № 83 (1—3). P. 59—65.

5. *Leimane V., Riekstina V., Holtz T. et al.* Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study // *The Lancet.* 22 Jan. 2005. V. 365, issue 9456. P. 318—326.
6. *Marcos A. Espinal, Dr. PH. Sang Jac Kim, Pedro J. Suar et al.* Standart Short-Course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in 6 Countries // *JAMA.* 2000. V. 283, № 19. P. 2537—2545.
7. *Mitnick C.D., Bayona J., Palacios E. et al* Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru // *New England Journal of Medicine.* 2003. 348. P. 1219—1228.

Поступила в редакцию 20.01.2009 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Д.Ю. Щегерцов — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Е.В. Некрасов — канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Г.В. Янова — канд. мед. наук, главный врач ОТКБ (г. Томск).

О.В. Филинюк — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Л.Н. Буйнова — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

О.В. Анастасов — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Е.П. Степанова — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

И.Г. Фелькер — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Щегерцов Дмитрий Юрьевич, тел. 8-906-949-8005; e-mail: DIMA1977@sibmail.com